

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



5

**PCT** WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation:</b> <b>A61K 31/195, 31/23, 31/505, 31/70</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 97/09975</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 20. März 1997 (20.03.97)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP96/03945 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 9. September 1996 (09.09.96) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 195 33 330.6 11. September 1995 (11.09.95) DE <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> BEIERSDORF AG [DE/DE]; Unnastrasse 48, D-20245 Hamburg (DE). <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> SAUERMANN, Gerhard [DE/DE]; Hambrock 14, D-24649 Wiemersdorf (DE). <b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> BEIERSDORF AG; Unnastrasse 48, D-20245 Hamburg (DE).	<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
<b>(54) Title:</b> TOPICAL ANTI-SKIN-CANCER PREPARATIONS <b>(54) Bezeichnung:</b> GEGEN HAUTKREBS WIRKSAME TOPISCHE ZUBEREITUNGEN <b>(57) Abstract</b> <p>The invention concerns the use of topical cosmetic or dermatological preparations containing one or a plurality of active substances selected from the group of compounds comprising arginine, citrulline, ornithine or their salts, acid addition salts, esters or amides, folic acid or its salts, cysteine, N-acetylcysteine, homocysteine, glutamine, flavins and ceramides, for treating keratosis or skin cancer and for the preventive treatment of the skin to protect it against these diseases.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung kosmetischer oder dermatologischer topischer Zubereitungen mit einem Gehalt an einem Wirkstoff oder mehreren Wirkstoffen, ausgewählt aus der Gruppe der Verbindungen Arginin, Citrullin, Ornithin oder deren Salzen, Säureadditionssalzen, Estern oder Amidn, Folsäure oder deren Salze, Cystein, N-Acetylcystein, Homocystein, Glutamin, der Flavine und der Ceramide, zur Behandlung von Keratosen oder Hautkrebs und zur prophylaktischen Behandlung der Haut gegen diese Krankheiten.</p>		

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

## Beschreibung

### Gegen Hautkrebs wirksame topische Zubereitungen

UV-Strahlung ist mutagen, d.h. sie verändert die DNA von Hautzellen. In photo-gealterter Haut sind in den Basalzellen der Epidermis, in Melanocyten und in den Fibroblasten der Dermis vielerlei UV-bedingte Mutationen nachgewiesen. Ein Gen, P53 genannt, ist in den letzten Jahren in den Mittelpunkt des Interesses gelangt, wenn die Beziehungen zwischen Krebsrisiko und Mutationshäufigkeit betrachtet werden: je größer die Anzahl von Mutationen, desto größer ist das Risiko der Entartung. Proteine, für die die DNA des P53 Gens als Bauplan dient, werden mit zunehmender Mutationshäufigkeit zunehmend fehlerhaft produziert im Sinne ihrer natürlichen Funktion.

Diese Proteine, deren Synthese durch UV getriggert wird, haben in mutations-freiem oder -armen Zustand die Fähigkeit, die Zellteilung zu arretieren oder Zell-tod (Apoptose) einzuleiten. Dies ist sinnvoll bei durch vorangegangener UV-Strahlung geschädigten Zellen, deren fehlerfreie DNA-Reparatur fraglich oder unmöglich ist. Sonnenbrandzellen sind derartige histologisch quantifizierbare, abgestorbene Zellen.

In der Literatur wurde bereits diskutiert, daß in Zellkulturen oder endogen bestimmte Ceramide als Regulatoren für Apoptose und Wachstumshemmung wirksam sein können (a) Immunology Today, Vol. 16 No. 6 1995, Seite 294;  
b) Proc. Natl. Acad. Sci USA Vol. 91, pp. 73-77, January 1994 Cell Biology;  
c) SCIENCE, VOL. 259, 19 MARCH 1993, Seite 1769).

Überraschenderweise wurde gefunden, daß Ceramide und die anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffe, topisch verabreicht, Apoptose und/oder Wachstumshemmung auslösen und zur Prophylaxe und Behandlung von Hautkrebs geeignet sind.

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung kosmetischer oder dermatologischer topischer Zubereitungen mit einem Gehalt an einem Wirkstoff oder mehreren Wirkstoffen, ausgewählt aus der Gruppe der Verbindungen Arginin, Citrullin, Ornithin oder deren Salzen, Säureadditionssalzen, Estern oder Amiden, Folsäure oder deren Salze, Cystein, N-Acetylcystein, Homocystein, Glutamin, der Flavine und der Ceramide, zur Behandlung von Keratosen oder Hautkrebs und zur prophylaktischen Behandlung der Haut gegen diese Krankheiten.

Auch Derivate der erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind Gegenstand der Erfindung. Gegenstand der Erfindung ist auch die topische Verwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe zur Prophylaxe und Behandlung der Haut und der genannten Krankheiten.

Bevorzugt können Photokeratosen, UV-induzierte Krebsformen, Basalzellkarzinome oder Spinaliome behandelt oder prophylaktisch bekämpft werden.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe und Zubereitungen können besonders vorteilhaft an photogelterter Haut und der Haut von Kindern und Jugendlichen angewendet werden.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind bekannt oder nach bekannten Analogverfahren erhältlich.

Bevorzugt werden die L-Formen von Arginin, Citrullin und Ornithin. Besonders bevorzugt werden Arginin und L-Arginin und deren Salze, Säureadditionssalze, Ester oder Amide.

Weiterhin werden Ceramide besonders bevorzugt.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung kosmetischer oder dermatologischer topischer Zubereitungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Kombination erfindungsgemäßer Wirkstoffe, enthaltend einen Wirkstoff oder mehrere Wirkstoffe, ausgewählt aus der Gruppe (A) der Verbindungen Arginin, dessen Salze, Säureadditionssalze, Ester oder Amide in Kombination mit einem Wirkstoff oder mehreren Wirkstoffen, ausgewählt aus der Gruppe (B) der Ceramide, zur Behandlung von Keratosen oder Hautkrebs und zur prophylaktischen Behandlung der Haut gegen diese Krankheiten.

In den Kombinationen kann das Gewichtsverhältnis der Verbindungen der Gruppe (A) zu den Verbindungen der Gruppe (B) vorzugsweise 10:1 bis 1:10, besonders bevorzugt 5:1 bis 1:5, insbesondere aber 1:1 betragen.

Bevorzugte Salze von Arginin, Ornithin und Citrullin sind wasserlösliche Salze, z.B. Natrium-, Kalium- und Ammoniumsalze. Dies gilt auch für die Säureadditionssalze. Geeignete Säureadditionssalze werden mit anorganischen und organischen Säuren erhalten. Bevorzugt werden die Hydrochloride, Sulfate, Acetate, Caprylate oder Zitate. Physiologisch verträgliche Salze und Additionssalze werden bevorzugt.

Geeignete Ester dieser Verbindungen sind z.B. solche, die mit kurzkettigen und mittelkettigen Alkoholen gebildet werden, vorzugsweise mono-Alkoholen, insbesondere aber Methanol, Ethanol oder Propanol. Bevorzugt werden Ethylester.

Bevorzugte Amide sind kurz- und mittelkettige mono- und di-Alkylamide.

Alkyle der vorstehenden Substituenten enthalten z.B. bis zu 12, vorzugsweise bis zu 6 Kohlenstoffatome.

Besonders geeignete Salze der Folsäure sind wasserlösliche Salze, insbesondere Natrium-, Kalium- und Ammoniumsalze.

Bevorzugte Verbindungen aus der Gruppe der Flavine sind Flavinadenindinucleotid (FAD), Flavinmononucleotid (FMN).

Ceramide sind als Handelsprodukte und als Naturstoffe bekannt und in der Literatur beschrieben. (z.B. „Römpp Chemie Lexikon“, 9. Auflage, Seite 623, Georg Thieme Verlag Stuttgart).

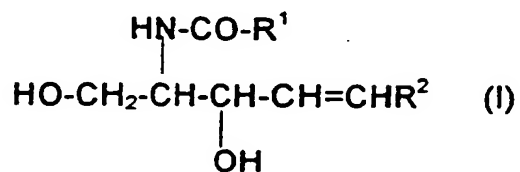
Bevorzugt werden die Haut-Ceramide, insbesondere Ceramid 1, Ceramid 2, Ceramid 3, Ceramid 4/5, Ceramid 6 I und Ceramid 6 II. Sie sind in der Literatur unter diesen Bezeichnungen beschrieben.

Auch die in bekannter Weise in den Alkylketten, z.B. Alkylkettenlängen, variierten Ceramide und Haut-Ceramide, sind Gegenstand der Erfindung.

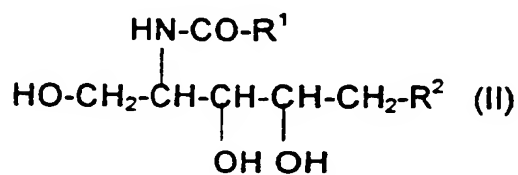
Besonders bevorzugt werden Ceramid 2 und Ceramid 3 und die daraus abgeleiteten, z.B. in den Kettenlängen variierten Verbindungen dieser Grundtypen.



Weiterhin werden die C ramide d r allgemeinen Formeln



und



bevorzugt, worin  $\text{R}^1$  einen Alkylrest mit 1 bis 24, vorzugsweise 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet und  $\text{R}^2$  einen Alkylrest mit 1 bis 22, vorzugsweise 1 bis 13 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Weiterhin bevorzugte Ceramide sind N-Acyl-sphingosin und Acyl-phytosphingosine, beispielsweise solche mit 1 bis 19, insbesondere mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen im Alkylrest der Acylgruppen. Besonders bevorzugt werden

N-Acetyl-sphingosin,

N-Butyryl-sphingosin,

N-Hexanoyl-sphingosin,

N-Octanoyl-sphingosin

und die diesen entsprechenden Phyto-sphingosine.

Bevorzugt werden auch

N-Octanoyl-D-sphingosin,

N-Acetyl-D-sphingosin,

N-Hexanoyl-D-sphingosin,

N-Palmitoyl-sphingosin,

N-Palmitoyl-dihydrosphingosin,

N-Stearoyl-sphingosin,

N-Oleoyl-sphingosin, (cis-9),

N-Lignoceroyl-dihydrosphingosin und

N-Nervonoyl-sphingosin (cis-15).

Besonders bevorzugt werden die D- und die DL-Formen.

Besonders bevorzugte Ceramide sind N-Acyl-sphingosine, N-Acetyl-sphingosin, N-Octanoyl-sphingosin, N-Oleoyl-sphingosin. Besonders bevorzugte Kombinationen enthalten Arginin und N-Acetyl-sphingosin oder N-Octanoyl-sphingosin.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen oder dermatologischen topischen Zubereitungen können auf an sich üblichen Formulierungsgrundlagen beruhen und zur Behandlung der Haut und kranken Haut im Sinne einer dermatologischen Behandlung oder einer prophylaktischen Behandlung insbesondere mit erfindungsgemäßen kosmetischen Zubereitungen dienen.

Zur Prophylaxe werden die Wirkstoffe verabreicht, um z.B. die Krankheiten oder Manifestationen der Krankheiten zu verhindern oder in der Häufigkeit und Stärke zu mindern.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen oder Formulierungen können wie üblich zusammengesetzt sein und zur Behandlung der Haut dienen. Sie enthalten z. B. 0,0001 bis 30 Gew.-% bevorzugt 0,01 Gew.-% bis 10 Gew.-%, insbesondere aber 0,1 Gew.-% bis 5 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen an den erfindungsgemäßen Wirkstoffen.

Zur Anwendung werden die erfindungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen in der üblichen Weise auf die Haut oder erkrankte Hautstellen in ausreichender Menge aufgebracht.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der genannten Wirkstoff zur Herstellung topischer Zubereitungen für die genannten Verwendungszwecke.

Die erfindungsgemäßen Aminosäuren und/oder ihre Derivate sind vorzugsweise in Mengen von 0,01 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,01 bis 10 Gew.-%, insbesondere 0,1 - 7,5 Gew.-%, jeweils bezogen auf die gesamte Zubereitung, in den erfindungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen enthalten. Arginin, Ornithin und Citrullin und die Derivate können einzeln oder in Kombination eingesetzt werden, Zubereitungen enthalten dann jedoch besonders bevorzugt L-Arginin in Mengen von 1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Zubereitung.

Folsäure oder ihre Salz und/oder Flavine sind in den erfindungsgemäßen Zubereitungen bevorzugt jeweils in Mengen von 0,0001 bis 5 Gew.-%, insbesondere 0,01 bis 1,5 Gew.-% enthalten, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Ceramide sind in den erfindungsgemäßen Zubereitungen vorzugsweise in Mengen von 0,01 bis 10 Gew.-%, insbesondere aber 0,1 bis 2 Gew.-% enthalten, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

Erfindungsgemäße kosmetische und dermatologische Zubereitungen können in den bekannten verschiedenen Formen vorliegen. So können sie z.B. eine Lösung, eine Creme, eine Lotion, eine wasserfreie Zubereitung, eine Emulsion oder Mikroemulsion z.B. vom Typ Wasser-in-Öl (W/O) oder vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), eine multiple Emulsion, beispielsweise vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W), ein Gel, ein Pulver, ein Öl, einen festen Stift, eine Salbe oder auch ein Aerosol darstellen. Es ist auch vorteilhaft, die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in verkapselter Form darzureichen.

Besonders bevorzugte Zubereitungen sind Sonnenschutzprodukte und Après-sun-Produkte. Solche Zubereitungen können IR-, UVA- und/oder UVB-Filter und/oder Pigmente enthalten.

Es ist auch möglich und vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung, die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in wäßrige Systeme bzw. Tensidzubereitungen zur Reinigung der Haut einzufügen.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen können kosmetische Hilfsstoffe enthalten, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, z.B. Konservierungsmittel, Bakterizide, Parfüme, Substanzen zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe, Pigmente, die eine färbende Wirkung haben, Verdickungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, weichmachende, anfeuchtende und/oder feuchthaltende Substanzen, Fette, Öle, Wachse oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung wie Alkohole, Polyole, Polymere, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösemittel oder Silikonderivate.

Bevorzugt enthalten die Zubereitungen auch Antioxidantien, z.B. in Mengen von 0,001 bis 20 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

Erfindungsgemäße Emulsionen sind vorteilhaft und enthalten z.B. die genannten Fette, Öle, Wachse und anderen Fettkörper, sowie Wasser und einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Formulierung verwendet wird. Die Lipidphase kann dabei vorteilhaft gewählt werden aus folgender Substanzgruppe:

- natürliche, synthetische und/oder partialsynthetische Öle, wie Triglyceride der Caprin- oder der Caprylsäure, vorzugsweise aber Rizinusöl;
- Fette, Wachse und andere natürliche synthetische und/oder partialsynthetische Fettkörper, vorzugsweise Ester von Fettsäuren mit Alkoholen niedriger C-Zahl, z.B. mit Isopropanol, Propylenglykol oder Glycerin, oder Ester von Fettalkoholen mit Alkansäuren niedriger C-Zahl oder mit Fettsäuren;
- Silikonöle wie Dimethylpolysiloxane, Diethylpolysiloxane, Diphenylpolysiloxane sowie Mischformen daraus.
- gesättigte Verbindungen wie Kohlenwasserstoffe natürlichen oder synthetischen Ursprungs (Vaseline, Squalan)

Die wäßrige Phase der erfindungsgemäßen Zubereitungen enthält gegebenenfalls vorteilhaft Alkohole, Diole oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonoethyl- oder -monobutylether, Propylenglykolmonomethyl-, -monoethyl- oder -monobutylether, Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether und analoge Produkte, ferner Alkohole niedriger C-Zahl, z.B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin sowie insbesondere ein oder mehrere Verdickungsmittel, welches oder welche vorteilhaft gewählt werden können aus der Gruppe Siliciumdioxid, Aluminiumsilikate, Polysaccharide bzw. deren Derivate, z.B. Hyaluronsäure, Xanthangummi, Hydroxypropylmethylcellulose, besonders vorteilhaft aus der Gruppe der Polyacrylate, bevorzugt ein Polyacrylat aus der Gruppe der sogenannten Carbopole, beispielsweise Carbopole der Typen 980, 981, 1382, 2984, 5984, oder auch der Typen ETD (Easy-to-disperse) 2001, 2020, 2050, jeweils einzeln oder in beliebigen Kombinationen untereinander.

Insbesondere werden Gemische der vorstehend genannten Lösemittel verwendet. Bei alkoholischen Lösemitteln kann Wasser ein weiterer Bestandteil sein.

Erfindungsgemäße Emulsionen sind vorteilhaft und enthalten z.B. die genannten Fette, Öle, Wachse und anderen Fettkörper, sowie Wasser und einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Formulierung verwendet wird.

Gele gemäß der Erfindung enthalten üblicherweise Alkohole niedriger C-Zahl, z.B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin und Wasser bzw. ein vorstehend genanntes Öl in Gegenwart eines Verdickungsmittels, das bei ölig-alkoholischen Gelen vorzugsweise Siliciumdioxid oder ein Aluminiumsilikat, bei wäßrig-alkoholischen oder alkoholischen Gelen vorzugsweise ein Polyacrylat ist.

Als Treibmittel für erfindungsgemäße, aus Aerosolbehältern versprühbare Zubereitungen sind die üblichen bekannten leichtflüchtigen, verflüssigten Treibmittel, beispielsweise Kohlenwasserstoffe (Propan, Butan, Isobutan) geeignet, die allein oder in Mischung miteinander eingesetzt werden können. Auch Druckluft ist vorteilhaft zu verwenden.

Vorteilhaft können erfindungsgemäße Zubereitungen außerdem Substanzen enthalten, die UV-Strahlung im UVB-Bereich absorbieren, wobei die Gesamtmenge der Filtersubstanzen z.B. 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, insbesondere 1,0 bis 6,0 Gew.-% beträgt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen, um kosmetische Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die die Haut vor dem gesamten Bereich der ultravioletten Strahlung schützen. Sie können auch als Sonnenschutzmittel für die Haut dienen.

Enthalten die erfindungsgemäßen Emulsionen UVB-Filtersubstanzen, können diese öllöslich oder wasserlöslich sein. Erfindungsgemäß vorteilhafte öllösliche UVB-Filter sind z.B.:

- 3-Benzylidencampher-Derivate, vorzugsweise 3-(4-Methylbenzyliden)campher, 3-Benzylidencampher;
- 4-Aminobenzoësäure-Derivate, vorzugsweise 4-(Dimethylamino)-benzoësäure(2-ethylhexyl)ester, 4-(Dimethylamino)benzoësäureamylester;
- Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure(2-ethylhexyl)ester, 4-Methoxyzimtsäureisopentylester;
- Ester der Salicylsäure, vorzugsweise Salicylsäure(2-ethylhexyl)ester, Salicylsäure(4-isopropylbenzyl)ester, Salicylsäurehomomenthylester,
- Derivate des Benzophenons, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;
- Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise 4-Methoxybenzalmalonsäure(2-ethylhexyl)ester, - 2,4,6-Triänilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy) - 1,3,5-triazin.

Vorteilhafte wasserlösliche UVB-Filter sind z.B.:

- Salze der 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure wie ihr Natrium-, Kalium- oder ihr Triethanolammonium-Salz, sowie die Sulfonsäure selbst;
- Sulfonsäure-Derivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze;
- Sulfonsäure-Derivat des 3-Benzylidencamphers, wie z.B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure, 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornylidenmethyl)-sulfonsäure und ihre Salze.

Die Liste der genannten UVB-Filter, die in Kombination mit den erfindungsgemäßen Wirkstoffen verwendet werden können, soll selbstverständlich nicht limitierend sein.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit mindestens einem UVB-Filter in einer kosmetischen oder dermatologischen Zubereitung.

Es kann auch von Vorteil sein, erfindungsgemäße Wirkstoffe mit UVA-Filtern zu kombinieren. Beispielsweise sind solche geeignet, die bisher üblicherweise in kosmetischen Zubereitungen enthalten sind. Bei diesen Substanzen handelt es sich vorzugsweise um Derivate des Dibenzoylmethans, insbesondere um 1-(4'-tert. Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion und um 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)propan-1,3-dion. Auch diese Kombinationen bzw. Zubereitungen, die diese Kombinationen enthalten, sind Gegenstand der Erfindung. Es können die für die UVB-Kombination verwendeten Mengen eingesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung einer Kombination der erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit mindestens einem UVA-Filter in einer kosmetischen oder dermatologischen Zubereitung.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung einer Kombination der erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit mindestens einem UVA-Filter in einer kosmetischen oder dermatologischen Zubereitung.

Kosmetische und dermatologische Zubereitungen mit einem wirksamen Gehalt an erfindungsgemäßen Wirkstoffen können auch anorganische Pigmente in den üblichen Mengen enthalten, die üblicherweise in der Kosmetik zum Schutz der Haut vor UV-Strahlen verwendet werden. Dabei handelt es sich um Oxide der Titans, Zinks, Eisens, Zirkoniums, Siliciums, Mangans, Aluminiums, Cers und Mischungen davon, sowie Abwandlungen, bei denen die Oxide die aktiven Agentien sind. Besonders bevorzugt handelt es sich um Pigmente auf der Basis von Titandioxid. Bevorzugte Mengen sind 0,001-20 Gew.-%.

Auch diese Kombinationen von UVA-Filter und/oder UVB-Filter und Pigment bzw. Zubereitungen, die diese Kombinationen enthalten, sind Gegenstand der Erfindung.



ung. Es können die für die vorstehenden Kombinationen genannten Mengen verwendet werden.

Die Kombinationen mit UV-Filtern und UV-Schutzstoffen und Zubereitungen damit haben die für die Wirkstoffe beschriebenen Wirkungen und können in gleicher Weise verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können einzeln oder als Gemisch mehrerer Wirkstoffe verwendet werden und auch einzeln oder als Gemisch in den Zubereitungen enthalten sein.

Als zweckmäßig hat es sich erwiesen, den pH-Wert der erfindungsgemäßen Zubereitungen z.B. im Bereich von 4 bis 9 einzustellen, insbesondere aber im Bereich pH5 bis pH8.

Gegenstand der Erfindung ist auch das Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man in an sich bekannter Weise erfindungsgemäße Wirkstoffe in kosmetische und dermatologische Formulierungen einarbeitet. Dies kann z.B. durch Rühren oder Emulgieren geschehen.

Alle Mengenangaben, Anteile und Prozentanteile sind, soweit nicht anders angegeben, auf das Gewicht und die Gesamtmenge bzw. auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen oder der jeweiligen Mischung bezogen.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung verdeutlichen. Die Herstellung erfolgt in an sich bekannter Weise, z.B. indem die Stoffe vermischt oder emulgiert werden, vorteilhaft nachdem separate Fettphasen und Wasserphasen hergestellt wurden, gegebenenfalls auch unter Erwärmung. Die Zubereitungen zeigen eine gute Wirksamkeit gegen die erfindungsgemäßen Krankheiten und eine gute prophylaktische Wirkung.

**Beispiel 1**  
**W/O Crème**

	Gew.-%
Paraffinöl	10,00
Petrolatum	4,00
Wollwachsalkohol	1,00%
PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	3,00
Aluminumstearat	0,40
N-Acetyl-D-Sphingosin	2,00
Glycerin	2,00
Wasser, Konservierungsmittel und Parfüm ad	100,00

**Beispiel 2**  
**W/O Lotion**

	Gew.-%
Paraffinöl	20,00
Petrolatum	4,00
Glucoseseisostearat	2,00
Aluminumstearat	0,40
N-Octanoyl-D-Sphingosin	4,00
L-Arginin	2,00
Vitamin E Acetat	2,00
Vitamin C Palmitat	0,20
Glycerin	5,00
Wasser, Konservierungsmittel und Parfüm	ad 100,00

**Beispiel 3**  
**O/W Lotion**

	<b>Gew.-%</b>
Paraffinöl	8,00
Isopropylpalmitat	3,00
Petrolatum	4,00,
Cetearylalkohol	2,00
PEG-40 Rizinusöl	0,50
Natriumcetearylsulfat	0,50
Natrium Carbomer	0,40
N-Oleoyl-Sphingosin	4,00
L-Arginin	3,00
Glycerin	3,00
$\alpha$ -Tocopherol	0,20
Octylmethoxycinnamat	5,00
Butylmethoxydibenzoylmethan	1,00
Wasser, Konservierungsmittel und Parfüm	ad 100,00

**Beispiel 4**  
**O/W Crème**

	<b>Gew.-%</b>
Paraffinöl	7,00
Avocadoöl	4,00
Glycerylmonostearat	2,00
Natriumstearat	1,00
L-Arginin	2,00
Glutamin	1,00
N-Acetylcystein	2,00
Titandioxid	1,00
Natriumlactat	3,00
Glycerin	3,00
Wasser, Konservierungsmittel und Parfüm	ad 100,00

**Beispiel 5**  
**Lippenstift**

	<b>Gew.-%</b>
Hydriertes Rizinusöl	4,00
Ceresin	8,00
Bienenwachs	4,00
Carnaubawachs	2,00
Petrolatum	40,00
N-Acetyl-Phytosphingosin	2,00
β-Carotin	0,10
Paraffinöl, Pigmente und Farbstoffe	ad 100,00

**Beispiel 6****Liposomenhaltiges Gel**

	Gew.-%
Lecithin	6,00
Schibutter	3,00
L-Arginin	2,00
N-Acetyl-D-Sphingosin	2,00
Vitamin A Palmitat	0,20
Biotin	0,08
Natriumcitrat	0,50
Glycin	0,20
Harnstoff	0,20
Natrium PCA	0,50
Hydrolysiertes Kollagen	2,00
Xanthan Gummi	1,40
Sorbitol	3,00
Wasser, Konservierungsmittel und Parfüm	ad 100,00

**B ispi 17****Massag crèm**

	Gew.-%
Stearylalkohol	2,00
Lecithin	6,00
Petrolatum	4,00
Dimethicon	2,00
N-Acetyl-D-Sphingosin	2,00
Isopropylpalmitat	6,00
Cetearylalkohol	4,00
PEG- 40 Hydriertes Rizinusöl	2,00
L-Arginin	2,00
Glycerin	3,00
Wasser, Konservierungsmittel und Parfüm	ad 100,00

### Patentansprüche

1. Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung kosmetischer oder dermatologischer topischer Zubereitungen mit einem Gehalt an einem Wirkstoff oder mehreren Wirkstoffen, ausgewählt aus der Gruppe der Verbindungen Arginin, Citrullin, Ornithin oder deren Salzen, Säureadditionssalzen, Estern oder Amiden, Folsäure oder deren Salze, Cystein, N-Acetylcystein, Homocystein, Glutamin, der Flavine und der Ceramide, zur Behandlung von Keratosen oder Hautkrebs und zur prophylaktischen Behandlung der Haut gegen diese Krankheiten.
2. Verwendung kosmetischer oder dermatologischer topischer Zubereitungen gemäß Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Kombination, enthaltend einen Wirkstoff oder mehrere Wirkstoffe, ausgewählt aus der Gruppe (A) der Verbindungen Arginin, dessen Salze, Säureadditionssalze, Ester oder Amide in Kombination mit einem Wirkstoff oder mehreren Wirkstoffen, ausgewählt aus der Gruppe (B) der Ceramide.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoffe Arginin oder ein Ceramid enthalten sind.
4. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß ein Wirkstoff oder mehrere Wirkstoffe aus der Gruppe N-Acyl-sphingosine, N-Acetyl-sphingosin, N-Octanoyl-sphingosin, N-Oleoyl-sphingosin verwendet werden.
5. Verwendung der Kombinationen Arginin und N-Acetyl-sphingosin oder N-Octanoyl-sphingosin gemäß Anspruch 2.
6. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen IR-, UVA- und/oder UVB-Filter enthalten.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 96/03945

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/195 A61K31/23 A61K31/505 A61K31/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 207 315 A (VOORHEES ET AL.) 10 June 1980 see the whole document	1
A	PROC. AM. ASSOC. CANCER RES. ANNU. MEET., vol. 32, 1991, page 125 XP000614049 H.L. GENSLER: "prevention by alpha difluoromethylornithine of skin cancer and immunosuppression induced by UV radiation."	1
A	J. INVEST. DERMATOL., vol. 96, no. 6, 1991, pages 959-962, XP000617947 H. WEFERS ET AL.: "Influence of UV irradiation on the composition of human stratum corneum lipids."	

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 February 1997

Date of mailing of the international search report

28.02.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Klaver, T



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 96/03945

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MOL. CARCINOLOG., vol. 4, no. 6, 1991, pages 445-449, XP000614050 W.E. PIERCEALL ET AL.: "Mutations in the p53 tumor suppressor gene in human cutaneous squamous cell carcinomas." ---	
A	NATURE, vol. 372, no. 6508, 1994, pages 773-776, XP000616666 A. ZIEGLER ET AL.: "Sunburn and p53 in the onset of skin cancer." -----	

Information on patent family members

PCT/EP 96/03945

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 96/03945

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 A61K31/195 A61K31/23 A61K31/505 A61K31/70		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 207 315 A (VOORHEES ET AL.) 10. Juni 1980 siehe das ganze Dokument ---	1
A	PROC. AM. ASSOC. CANCER RES. ANNU. MEET., Bd. 32, 1991, Seite 125 XP000614049 H.L. GENSLER: "prevention by alpha difluoromethylornithine of skin cancer and immunosuppression induced by UV radiation." ---	1
A	J. INVEST. DERMATOL., Bd. 96, Nr. 6, 1991, Seiten 959-962, XP000617947 H. WEFERS ET AL.: "Influence of UV irradiation on the composition of human stratum corneum lipids." ---	
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  14. Februar 1997		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts  28.02.97
Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Klaver, T

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/03945

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>MOL. CARCINOLOG., Bd. 4, Nr. 6, 1991, Seiten 445-449, XP000614050 W.E. PIERCEALL ET AL.: "Mutations in the p53 tumor suppressor gene in human cutaneous squamous cell carcinomas." ---</p>	
A	<p>NATURE, Bd. 372, Nr. 6508, 1994, Seiten 773-776, XP000616666 A. ZIEGLER ET AL.: "Sunburn and p53 in the onset of skin cancer." -----</p>	

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

PCT/EP 96/03945

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**